



PCT/FR99/02681

REC'D 22 NOV 1999
WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 29 OCT. 1999

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

THIS PAGE BLANK (USPTO)



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITE

DEPARTEMENT DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

98 14034

CT/MAr

TITRE DE L'INVENTION : **Comprimé à délitement rapide perfectionné**

LA TITULAIRE, LABORATOIRES PROGRAPHARM S.A.
représenté par :

LE(S) SOUSSIGNÉ(S) **CABINET PLASSERAUD**
84, rue d'Amsterdam
75440 PARIS CEDEX 09
FRANCE

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

1) **CHAUVEAU Charles, André**
2, rue de la Bruyère
06560 VALBONNE
FRANCE

3) **NOURI Nourredine**
10, boulevard de la République
06400 CANNES
FRANCE

2) **ZUCCARELLI Jean-Marc**
Résidence Clos Lamartine
126, chemin de la Parouquine
06600 ANTIBES
FRANCE

4) **BARBERO; née WOILTOCK Maryvonne**
Les Comores Plaisance-Anjouan
521, chemin du Puy
06600 ANTIBES
FRANCE

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire **Paris, le 23 avril 1999**

Catherine TOUATI
CPI - 97-0306

CABINET PLASSERAUD
Par Procuration

COMPRIME A DELITEMENT RAPIDE PERFECTIONNE

L'invention a pour objet un comprimé à délitement rapide du genre de ceux qui se désagrègent 5 dans la bouche en moins de 40 secondes, lequel comprimé comprend des particules de principe actif enrobé, lesdites particules présentant des caractéristiques de compression intrinsèques, et un mélange d'excipients.

10 Comme principe actif pouvant servir à la réalisation des comprimés selon l'invention, on peut citer par exemple l'ibuprofène, le paracétamol et l'aspirine.

On connaît déjà des comprimés à base d'ibuprofène.

15 Ainsi, le brevet US 5,215,755 décrit des comprimés à mâcher dans lesquels l'ibuprofène est présent sous la forme de granules comportant un enrobage à base d'hydroxyéthylcellulose ou d'un mélange hydroxyéthylcellulose/hydroxypropylméthylcellulose. Cet 20 enrobage a été choisi pour remédier aux déficiences constatées en rapport avec les enrobages antérieurs à base d'éthylcellulose seule.

L'invention a pour but de fournir des comprimés obtenus à l'aide de particules de principe actif enrobé 25 qui présentent non seulement un délitement rapide dans la bouche en moins de 40 secondes mais également une palatabilité agréable, ainsi que des caractéristiques de dureté satisfaisantes permettant l'industrialisation de sa fabrication et qui se conservent suffisamment 30 dans des conditions normales de stockage pour permettre leur manipulation par le patient, ces comprimés permettant également une biodisponibilité optimale du principe actif.

Le comprimé conforme à l'invention est caractérisé par le fait qu'il est à base de particules de principe actif enrobé, lesdites particules présentant des caractéristiques de compression intrinsèques et d'un mélange d'excipients, la proportion de mélange d'excipients par rapport au principe actif enrobé étant de 0,4 à 6, de préférence de 1 à 4 parties en poids, le mélange d'excipients comprenant

- un agent de désagrégation
- un agent soluble diluant à propriétés liantes, constitué par un polyol de moins de 13 atomes de carbone se présentant soit sous la forme du produit directement compressible dont le diamètre moyen des particules est de 100 à 500 μm , soit sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules est inférieur à 100 μm , ce polyol étant de préférence choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le xylitol, le sorbitol et le maltitol, étant entendu que le sorbitol ne peut être utilisé seul et que, dans le cas où l'agent soluble diluant à propriétés liantes est unique, il est utilisé sous la forme du produit directement compressible alors que, dans le cas où il y a au moins deux agents solubles diluants à propriétés liantes, l'un est présent sous la forme directement compressible et l'autre sous la forme poudre, le polyol pouvant alors être le même, les proportions de polyol directement compressible et de polyol poudre étant de 99/1 à 20/80, de préférence de 80/20 à 20/80,
- un lubrifiant,
- un agent perméabilisant, et
- avantageusement des édulcorants, des arômes et des colorants,

la proportion d'agent de désagrégation et d'agent soluble par rapport à la masse du comprimé étant de 1 à 15%, de préférence de 2 à 7% en poids pour le premier et de 30 à 90%, de préférence de 40 à 70% en poids pour 5 le second.

L'agent soluble diluant à propriétés liantes est constitué par un polyol de moins de 13 atomes de carbone se présentant soit sous la forme du produit directement compressible dont le diamètre moyen des 10 particules est compris entre 100 et 500 micromètres, soit sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules est inférieur à 100 micromètres, ce polyol étant de préférence choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le xylitol, le sorbitol et le 15 maltitol, le sorbitol ne pouvant être utilisé seul.

Lorsque l'agent soluble diluant à propriétés liantes est unique, donc différent du sorbitol, il est utilisé sous la forme du produit directement compressible.

20 Lorsqu'on a recours à au moins deux agents solubles diluants à propriétés liantes, l'un est présent sous la forme du produit directement compressible et l'autre, qui peut être constitué par le même polyol, sous la forme d'une poudre dont le 25 diamètre moyen des particules constitutives est inférieur à 100 micromètres, les proportions de polyol directement compressible et de polyol poudre étant de 99/1 à 20/80, de préférence de 80/20 à 20/80.

30 L'agent de désagrégation est choisi dans le groupe comprenant notamment la carboxyméthylcellulose sodique réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose, la crospovidone et leur mélange. Grâce au choix et à la proportion de cet agent de désagrégation, le comprimé conserve une dureté

acceptable pour des conditions de manipulation normales des comprimés lorsqu'ils sont conservés en conditionnement étanche jusqu'à des températures d'au moins 30°C.

5 Les proportions respectives d'agent de désagrégation et d'agent soluble retenues pour la constitution de l'excipient sont, par rapport à la masse du comprimé, de 1 à 15% en poids pour le premier et de 30 à 90% en poids pour le second.

10 Le lubrifiant préférentiellement utilisé dans ce mélange d'excipients est choisi dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium, le stéaryl fumarate de sodium, l'acide stéarique, le polyoxyéthylène glycol micronisé (Macrogol 6000 micronisé), et leurs mélanges
15 15 Il peut être utilisé dans une proportion de 0,05 à 2% par rapport à la masse totale du comprimé.

Comme agent perméabilisant on utilise un composé choisi dans le groupe comprenant notamment des silices ayant une grande affinité pour les solvants aqueux, 20 telles que la silice précipitée plus connue sous le nom de marque Syloid®, les maltodextrines, les β -cyclodextrines et leurs mélanges.

L'agent perméabilisant permet la création d'un réseau hydrophile qui facilite la pénétration de la salive et contribue ainsi à une meilleure désagrégation 25 du comprimé.

Selon un mode de réalisation tout à fait avantageux des comprimés conformes à l'invention, l'agent perméabilisant est la silice précipitée plus 30 connue sous le nom de marque Syloid® FP244. En effet, non seulement cette silice contribue à une meilleure désagrégation des comprimés mais en outre, de par ses propriétés d'agent d'écoulement, elle favorise les

réarrangements particulaires au cours de la compression et elle permet de réduire , d'une part, la quantité de lubrifiant hydrophobe nécessaire pour assurer la fabrication dans des conditions optimales et, d'autre 5 part, de réduire l'intensité de la force de compression pour obtenir un comprimé manipulable dans des conditions industrielles.

La proportion d'agent perméabilisant par rapport à la masse du comprimé est comprise entre 0,5 et 5% en 10 poids.

On fait comporter également au mélange d'excipients entrant dans la composition des comprimés selon l'invention un édulcorant, et éventuellement un arôme et un colorant.

15 L'édulcorant peut être choisi dans le groupe comprenant notamment l'aspartam, l'acesulfame de potassium, le saccharinate de sodium, la néohespéridine dihydrochalcone, et leurs mélanges.

Les arômes et colorants sont ceux utilisés 20 habituellement en pharmacie pour la préparation de comprimés.

Les comprimés conformes à l'invention présentent, par rapport aux comprimés du genre en question qui existent déjà, une amélioration, de la 25 palatabilité et en particulier du goût et de la texture et peuvent permettre de réduire le ratio masse du comprimé/dose de principe actif.

Ils présentent une dureté satisfaisante 30 permettant leur manipulation dans des conditions opératoires standards sans précautions opératoires particulières. A titre indicatif, on signale que des duretés répondant à ces conditions sont généralement comprises entre 20 et 70 Newtons.

Les comprimés conformes à l'invention peuvent être préparés de la façon suivante ou par tout autre procédé approprié. On ajoute des particules de principe actif enrobé présentant des caractéristique intrinsèques de compression à un mélange d'excipients comportant un agent de désagrégation, un agent soluble diluant à propriétés liantes, et un agent perméabilisant, et avantageusement un lubrifiant, des édulcorants, des arômes et des colorants, dans les proportions indiquées ci-dessus. Le mélange ainsi obtenu est soumis à une homogénéisation dans un mélangeur à sec. Le mélange est ensuite soumis à une force de compression qui confère au comprimé résultant une dureté satisfaisante permettant l'industrialisation de sa fabrication et sa manipulation dans des conditions normales sans précautions opératoires particulières; à titre indicatif, on signale que des duretés répondant à ces conditions sont généralement comprises entre 20 et 70 Newtons.

20

EXEMPLES**EXAMPLE 1.****Comprimé d'ibuprofène dosé à 200 mg**

25

Le tableau I donne la formule unitaire et la formule centésimale de ce comprimé.

30

Tableau I

Constituants	Formule unitaire	Formule centésimale
Granulé enrobé d'ibuprofène	261,70	37,24
Mannitol granulé	186,65	26,71
Mannitol pulvérulent	186,65	26,76
Croscarmellose	21,00	3,00
Silice précipitée	7,00	1,00
Aspartam	9,60	1,37
Acésulfame de potassium	6,40	0,91
Arôme citron	16,00	2,29
Arôme menthe	2,00	0,29
Stéarate de magnésium	3,00	0,43
	700,00 mg	100,00

Ce comprimé est préparé comme indiqué ci-après.

On calibre les excipients identifiés dans le
5 tableau I sur une grille de 1000µm d'ouverture de mailles.

On pèse les différents constituants dans des récipients séparés de contenance adaptée.

On introduit dans un mélangeur par retournement
10 des particules enrobées d'ibuprofène (dont la formule est donnée dans le Tableau II ci-après), le mannitol granulé, le mannitol pulvérulent, la croscarmellose, l'aspartam, l'acésulfame de potassium, la silice précipitée et les arômes.

15 On prépare un mélange homogène.

On arrête le mélangeur et on ajoute le stéarate de magnésium et on poursuit l'opération de mélange pendant 1 à 5 min suivant la masse du mélange.

On comprime le mélange obtenu sur une
20 machine rotative afin d'obtenir des comprimés ayant le caractéristiques suivantes :

- masse moyenne comprise entre 665mg et 735mg;

- résistance à la rupture comprise entre 20 et 50 N ;
- temps de désagrégation moyen en bouche inférieur à 40 secondes.

5 Ce temps de désagrégation correspond à la durée qui sépare, d'une part, le moment de la mise en place du comprimé dans la bouche au contact de la salive et, d'autre part, le moment de la déglutition de la suspension résultant de la désagrégation du comprimé au 10 contact de la salive.

Tableau II
Formule du granulé enrobé d'ibuprofène

Ibuprofène	200,00
Ethylcellulose	40,00
Silice précipitée	13,70
Hydroxypropylméthylcellulose	8,00
	261,70 mg

15 **EXAMPLE 2: Comprimé d'aspirine dosé à 500mg**

Le tableau III donne la formule unitaire et la formule centésimale de ce comprimé.

Tableau III

Constituants	Formule unitaire	Formule centésimale
Granulé enrobé d'aspirine	564,00	40,26
Mannitol granulé	333,00	23,77
Mannitol pulvérulent	333,00	23,77
Crospovidone	120,00	8,57
Silice précipitée	14,00	1,00
Aspartam	14,40	1,03
Acésulfame de potassium	9,60	0,69
Arôme citron	5,00	0,36
Stéarylumate de sodium	7,00	0,50
	1400,00mg	99,928622

Les comprimés sont préparés de la même façon que dans l'exemple 1, à l'aide de granulés enrobés ayant la formule donnée dans le tableau IV ci-après.

5

Tableau IV
Formule du granulé enrobé d'aspirine

Aspirine	500,0
Ethylcellulose	50,0
Hydroxypropylméthylcellulose	10,0
Silice colloïdale	4,0
	564,0 mg

10 **EXEMPLE 3 : Comprimé de paracétamol dosé à 500mg**

Le tableau V donne la formule unitaire et la formule centésimale de ce comprimé.

Tableau V

Constituants	Formule unitaire	Formule centésimale (%)
Granulé enrobé de paracétamol	566,50	40,44
Mannitol granulé	331,30	23,65
Mannitol pulvérulent	331,30	23,65
Crospovidone	120,00	8,57
Silice précipitée	14,00	1,00
Aspartam	19,20	1,37
Acésulfame de potassium	12,80	0,91
Arôme cassis	5,00	0,36
Stéarate de magnésium	0,90	0,06
	1401,00mg	100,00

15

Les comprimés sont préparés de la même façon que dans l'exemple 1 à l'aide de granulés enrobés ayant la formule donnée dans le tableau VI ci-après.

Tableau VI

Formule du granulé enrobé de paracétamol

Paracétamol	500,0
Dispersion à 30% de poly(éthylacrylate-méthylméthacrylate)	17,0
Copolymère d'aminoalkyl-méthacrylate	33,0
Silice précipitée	16,5
	566,5 mg

REVENDICATIONS

1. Comprimé multiparticulaire perfectionné se
5 désagrégant dans la bouche au contact de la salive en moins de 40 secondes, caractérisé par le fait qu'il est à base de particules de principe actif enrobé, lesdites particules présentant des caractéristiques intrinseqües de compression et d'un mélange d'excipients, la
10 proportion de mélange d'excipients par rapport aux particules de principe actif enrobé étant de 0,4 à 6, de préférence de 1 à 4 parties en poids, le mélange d'excipients comprenant

- un agent de désagrégation
- un agent soluble diluant à propriétés liantes, constitué par un polyol de moins de 13 atomes de carbone se présentant soit sous la forme du produit directement compressible dont le diamètre moyen des particules est de 100 à 500 μm , soit sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules est inférieur à 100 μm , ce polyol étant de préférence choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le xylitol, le sorbitol et le maltitol, étant entendu que le sorbitol ne peut être utilisé seul et que, dans le cas où l'agent soluble diluant à propriétés liantes est unique, il est utilisé sous la forme du produit directement compressible alors que, dans le cas où il y a au moins deux agents solubles diluants à propriétés liantes, l'un est présent sous la forme directement compressible et l'autre sous la forme poudre, le polyol pouvant alors être le même, les proportions de polyol directement compressible et de polyol poudre étant de 99/1 à 20/80, de préférence de 80/20 à 20/80,

- un lubrifiant,
- un agent perméabilisant, et
- avantageusement des lubrifiants, des

é dulcorants, des arômes et des colorants,

5 la proportion d'agent de désintégration et d'agent soluble par rapport à la masse du comprimé étant de 1 à 15%, de préférence de 2 à 7% en poids pour le premier et de 30 à 90%, de préférence de 40 à 70% en poids pour le second.

10 2. Comprimé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le principe actif est choisi dans le groupe comprenant notamment l'aspirine, le paracétamol et l'ibuprofène.

15 3. Comprimé selon la revendication 1 ou la revendication 2 caractérisé par le fait que l'agent de désagrégation est choisi dans le groupe comprenant notamment la croscarmellose, la crospovidone et leur mélange.

20 4. Comprimé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que l'agent perméabilisant est choisi dans le groupe comprenant les silices présentant une grande affinité pour les solvants aqueux, telles que la silice précipitée, les maltodextrines, les β -cyclodextrines et leurs mélanges.

25 5. Comprimé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que l'agent perméabilisant est la silice précipitée.

30 6. Comprimé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que la proportion d'agent perméabilisant par rapport à la masse du comprimé est de 0,1 à 10%, et de préférence de 0,5 à 5%.

7. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que le lubrifiant est choisi dans le groupe comprenant

notamment le stéarate de magnésium, le stéaryl fumarate de sodium, l'acide stéarique, le polyoxyéthylène glycol micronisé, et leurs mélanges.

8. Comprimé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que l'édulcorant est choisi dans le groupe comprenant notamment l'aspartam, l'acesulfame de potassium, le saccharinate de sodium, la néohespéridine dihydrochalcone, et leurs mélanges.

THIS PAGE BLANK (USPTO)